Münster 1935 No. 188 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

# Experimentelle Untersuchungen über eine Reiztherapie.

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Vorgelegt von
Karl Thurn
aus Münster (Westf.)

1934

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. P. Esch

Referent: Prof. Dr. H. Freund

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

## Experimentelle Untersuchungen über eine Reiztherapie.

Vor kurzem hat Freund[1]) über ein Heilmittel berichtet, das von dem Tierarzt Dr. Bertram in Soest unter dem vorläufigen Namen AO I zunächst bei Tiererkrankungen in größerem Umfange und mit bestem Erfolge angewandt worden war, und dessen Anwendung bei Menschen in einer Reihe verschiedener Indikationen sich gleichfalls als wichtiges und wirksames Heilmittel bewährt hat. Die Zusammensetzung des Mittels ist von Dr. Bertram empirisch vorgenommen worden. Soweit bekannt geworden, handelt es sich um eine hypertonische Lösung von Natriumacetat und Natriumsulfat, die Kampher und Phenol und durch Zugabe einer Jodlösung durch Reaktion mit dem Phenol Jodphenol enthält. Die Lösung ist durch den Acetatgehalt alkalisch — nach unseren Messungen beträgt der $P_H$ 7,5 — und stark gepuffert. Die Hypertonie entspricht einer 5%igen Kochsalzlösung.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die pharmakologische Durchuntersuchung der am Menschen verwandten Injektionsflüssigkeit, ohne den Versuch einer Deutung zu machen.

### Toxizität.

Beim Menschen werden nach Angabe des Autors intravenöse Injektionen von 60 ccm vorgenommen und in der Mehrzahl der Fälle ohne Schädigungen vertragen. Es kam zunächst darauf an, im Tierversuch die Bedingungen kennen zu lernen, unter denen die Injektion ungefährlich ist. Die geeignete Methode war dafür die Untersuchung des Blutdrucks. Bei intravenöser Dauerinfusion am Kaninchen zeigte sich, daß die Schnelligkeit

[1]) D. m. W. 1933 Nr. 11.

des Einlaufs der wesentliche Faktor ist, von dem die Schädigung abhängt. Wurden bei einem Kaninchen in der Minute 3—4 ccm infundiert, so kam es sehr rasch zu Blutdrucksenkung und zum Tode. Bei 1 ccm Einlauf in der Minute änderte sich der Blutdruck nicht nennenswert, und es gelang dabei, fast beliebig große Mengen der Injektionsflüssigkeit zu infundieren, ohne daß es zu einer nennenswerten Blutdrucksenkung kam. Die Höchstmenge, die wir einlaufen ließen war dabei 200 ccm bei einem Tiere von 2200 g. (Urethannarkose). Bei schnellerer Einlaufszeit — etwa bei 2,5 ccm pro Minute — trat allmähliche Blutdrucksenkung und nach 60 ccm Einlaufsflüssigkeit der Tod ein. (5 Versuche). Wie sich bei späteren Versuchen zeigte, bei denen ohne Blutdruckmessung die Wirkung der intravenösen Injektion verfolgt wurde, führten schon 10 ccm bei schneller Injektion zu Krämpfen und zu Kollaps. Die Versuche zeigen also, daß bei langsamer Injektion — bei einem Kaninchen von 2—3 kg 1 ccm pro Minute — die intravenöse Injektion des Bertram'schen Mittels als gänzlich unschädlich zu bezeichnen ist.

**Wirkung auf das Blut und die Blutkonzentration.**

Das aus der Carotis im Momente des Todes entnommene Blut gerann bereits nach 3—4 Minuten. Weitere darauf gerichtete Untersuchungen zeigten, daß durch die Injektion die Blutgerinnung gefördert wird. Wurde Blutserum mit dem als AO I bezeichneten Mittel versetzt, so zeigte sich eine gesteigerte Fällbarkeit. Die Versuche wurden folgendermaßen angesetzt: Blutserum und AO I wurden im Verhältnis 2:2, 2:3, 1:3 und 3:2 gemischt. Zur Kontrolle dienten entsprechende Mischungen von Serum mit physiologischer Kochsalzlösung. Diese Mischungen wurden 5 Minuten in ein kochendes Wasserbad gesetzt, dabei blieben sämtliche Kochsalzmischungen flüssig, während die Mischungen mit AOI eine feste Koagulation zeigten.

In gleicher Weise wurde auch die Erstarrung von Gelatinelösungen durch AOI-Zusatz gefördert, und zwar war die Gerinnungszeit bei der niedrigsten Konzentration am kürzesten. Zu 8 ccm durch gleichmäßige Wärme verflüssigte Gelatine wurden 2 ccm, 1 ccm, 0,5 ccm, 0,3 und 0,2 ccm verdünnte AOI-Lösung hinzugesetzt und zur Kontrolle die entsprechenden Mengen Kochsalzlösungen. Die Gerinnungszeiten sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1.

Gerinnungszeiten nach Zusatz von AOI und NaCl-Lösung zu 8 ccm Gelatine.

| | 2 | 1 | 0,5 | 0,3 | 0,2 | ccm |
|---|---|---|---|---|---|---|
| AOI | 64 | 60 | 57 | 55 | 52 | Minuten |
| physiol. NaCl | 105 | 112 | 100 | 88 | 80 | Minuten |

Bei Zusatz von AOI zu frischem Blut trat eine hellrote Verfärbung auf und zwar auch bei venösem Blut. Es handelt sich dabei um eine Farbreaktion des Jodphenols mit Eisen. Im Serum machte AOI-Zusatz eine leichte Fällung, die wohl in erster Linie auf das Jodphenol zurückzuführen ist, wie entsprechende Versuche mit einer Lösung ergaben, die nur die anorganischen Salze des AOI enthielt. Zur Schätzung der Blutverdünnung diente die Haemoglobinbestimmung. Die mit dem Sahli'schen Haemometer durchgeführten Haemoglobinbestimmungen ergaben die zu erwartende Herabsetzung des Haemoglobingehaltes. In der folgenden Tabelle sind die Haemoglobinwerte und die Harnmenge aufgezeichnet, die beim gleichen Tier nach AOI- oder Salzlösung und nach physiologischer Kochsalzlösung erzielt wurden.

Tabelle 2.

| Tiere | I | II | III | IV | V | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Injektion | 20 AOI | 20 AOI | 10 AOI | 10 AOI | 10 Salzl. | ccm |
| Hb normal | 60 % | 72 % | 70 % | 60 % | 75 % | % Hb |
| nach NaCl | 60 % | 72 % | 70 % | 60 % | 75 % | % Hb |
| nach AOI oder Salzl. | 49 % | 65 % | 63 % | 52 % | 65 % | % Hb |
| nach 15 Minuten | 51 % | 66 % | 63 % | 53 % | 65 % | % Hb |
| Diurese nach AOI | 28 | 30 | 13 | 14 | 11 | ccm Harn |
| Diurese nach NaCl | 19 | 20 | 8 | 11 | 9 | ccm Harn |

**Wirkung auf die Atmung.**

Die klinischen Beobachtungen am Menschen hatten in erster Linie eine sehr starke Steigerung der Atmung ergeben. Die Tierversuche bestätigen durchaus die klinischen Beobachtungen. Auch hier wurde wie in den letzten Versuchen die Wirkung des AOI mit derjenigen der Lösung der anorganischen Salze des AOI ohne Kampher und Phenol verglichen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3, 4 und 5 zusammengestellt, die die Zahl der Atemzüge und das Atemvolumen in einer halben Minute enthalten.

Die Versuche zeigen, daß die Salzlösung allein entweder ohne Wirkung ist, oder sogar die Lungenventilation schlechter wird, daß dagegen die AOI-Wirkung eine sehr erhebliche Verbesserung des Atemvolumens hervorruft.

Auch am narkotisierten Tiere ließ sich die Verbesserung der Atmung durch AOI zeigen.

Tabelle 3.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Normal | 21 | 20 | 20 | 19 | Atemzüge |
| | 300 | 265 | 250 | 250 | Atemvolumen in ccm |
| nach 5 ccm AOI | 35 | 31 | 26 | 24 | Atemzüge |
| | 585 | 440 | 350 | 375 | Atemvolumen in ccm |

Tabelle 4.

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Normal | 39 | 37 | 35 | 35 | 36 | Atemzüge |
| | 270 | 250 | 210 | 200 | 200 | ccm Atemvolumen |
| 5 ccm Salzlösung | 27 | 26 | 26 | 24 | 24 | Atemzüge |
| | 270 | 260 | 220 | 220 | 200 | ccm Atemvolumen |
| 5 ccm AOI | 35 | 37 | 36 | 34 | 30 | Atemzüge |
| | 520 | 350 | 310 | 310 | 260 | ccm Atemvolumen |

Tabelle 5.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Normal | 28 | 28 | 27 | Atemzüge |
| | 210 | 210 | 200 | ccm Atemvolumen |
| 5 ccm Salzlösung | 26 | 23 | 23 | Atemzüge |
| | 150 | 160 | 150 | ccm Atemvolumen |
| 5 ccm AOI | 38 | 31 | 33 | Atemzüge |
| | 250 | 200 | 170 | ccm Atemvolumen |

## Wirkung auf die Diurese.

Während bei den Atmungsversuchen der therapeutische Effekt nicht auf der Hypertonie der Lösung beruht, ergaben die folgenden Versuche, daß der in allen bisher berichteten Versuchen beobachtete diuretische Effekt in gleicher Weise durch die dem AOI entsprechenden Salzlösungen, sowie durch das AOI selbst hervorgerufen wurde. Die Diurese entspricht nicht etwa der Flüssigkeitszufuhr; denn bei einer Injektion entsprechender Mengen physiologischer Kochsalzlösung war sie wesentlich geringer. Es handelt sich also um eine osmotisch bedingte Wasserentziehung durch die hypertonische Lösung.

## Wirkung auf den Darm.

Nach mündlicher Mitteilung der behandelnden Aerzte [2]) gelingt es, mit AOI die postoperative Darmatonie sehr wirksam zu bekämpfen. Die experimentelle Nachprüfung erfolgte in der üblichen Weise sowohl am isolierten Kaninchendarm als auch am narkotisierten Tiere in situ in der neuerdings von S t r a u b ausgearbeiteten Versuchsanordnung. Dabei zeigte sich eine stark erregende Wirkung auf die Darmperistaltik. Nach intravenöser Injektion von 5 ccm AOI wurde sowohl Peristaltik wie Tonus am Dünndarm und noch stärker am Dickdarm erregt und zwar war der höchste Wirkungsgrad nach etwa 30—40 Minuten erreicht. Besonders eindrucksvoll sind die Versuche, in denen durch Vorbehandlung mit Atropin der Darm ruhig gestellt war. Auch hier gelang es, durch AOI die Darmtätigkeit wieder in Gang zu bringen. In den Versuchen mit der Salzlösung trat zwar auch eine mäßige Erregung der Darmtätigkeit ein; sie blieb aber wesentlich geringer als nach AOI.

Am überlebenden Darm, der in 40 ccm Tyrodelösung suspendiert war, zeigte sich, daß Zusatz von 0,5—1 ccm stark erregend wirkte, während der Zusatz größerer Mengen sich eher schädigend auswirkte.

---

[2]) vergl. Freund, D. m. W. 1933 Nr. 11.

### Wirkung auf die Blutverteilung.

Um die Veränderung der Blutverteilung in den einzelnen Organen festzustellen, wurden an Katzen und Kaninchen plethysmographische Versuche an Niere, Leber, Milz und Extremitäten angestellt und in anderen Versuchen der Hirndruck gemessen. Die Lösung der anorganischen Salze und Kochsalzlösung änderten das Nierenvolumen nicht, dagegen bewirkten 5 ccm AOI eine sehr hochgradige Volumenvergrößerung der Niere, die während der Versuchsdauer nicht zurückging. Dabei stieg der Blutdruck nach anfänglichem Sinken an. Bei einer Katze gelang es, die Veränderungen der Milz nach Salzlösung bzw. physiologischer Kochsalzlösung und nach AOI zu vergleichen. Nach den beiden ersteren Lösungen steigt das Milzvolumen leicht an, wobei zugleich die Milzmuskulatur der Milzkapsel lebhafte, rhythmische Kontraktionen zeigt, aber die gesteigerte Durchblutung geht bald zurück. Nach AOI tritt gleichfalls ebenso wie an der Niere eine erhebliche Volumenzunahme auf, die während der Versuchsdauer von $1^1/_2$ Stunden nicht zurück ging.

An der hinteren Extremität machen die anorganische Vergleichslösung und die physiologische Kochsalzlösung keine nennenswerte Vergrößerung des Volumens. Nach AOI-Injektion entspricht der anfänglichen Volumenabnahme im Bein eine Senkung des Blutdruckes, an die sich nach Wiederherstellung des Blutdruckes eine langanhaltende Volumenzunahme anschließt.

Bei der Leber trat sowohl nach der Salzlösung wie nach AOI-Injektion eine deutliche Volumenzunahme auf, die während der Versuchsdauer jedoch wieder zurückging und nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung ausblieb.

### Wirkung auf den Uterus.

Die intravenöse Injektion blieb ohne Wirkung auf den Uterus.

### Wirkung auf die Körpertemperatur.

Die Körpertemperatur wurde wie die folgende Tabelle zeigt durch größere Injektionsmengen von 10 ccm und 7,5 ccm herabgesetzt, während kleinere Mengen die Temperatur entweder unbeeinflußt ließen oder geringgradig erhöhten. Eine eigentliche Fieberwirkung kommt dem AOI nicht zu.

Tabelle 6.

| Injektion | 2,5 ccm | | 5,0 ccm | | 7,5 ccm | | 10,0 ccm | | AOI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tiere | I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII | |
| Gewicht | 1890 | 1890 | 1820 | 2140 | 2100 | 1840 | 1570 | 1930 | g |
| Normaltemp. | 39,0 | 38,8 | 38,6 | 38,8 | 39,4 | 38,4 | 38,4 | 38,8 | Grad |
| Temp. n. d. Inj. | 39,2 | 39,0 | 39,4 | 39,2 | 39,0 | 38,0 | 38,0 | 37,8 | „ |
| Temp. n. 15 Min. | 39,2 | 39,0 | 39,4 | 39,2 | 39,0 | 38,0 | 38,0 | 38,2 | „ |
| Temp. n. 2 Std. | 39,0 | 38,8 | 38,6 | 38,8 | 39,2 | 38,4 | 38,4 | 38,6 | „ |

## Besprechung der Ergebnisse.

Die experimentelle Prüfung macht einige der beschriebenen therapeutischen Erfahrungen [3]) verständlich. Sicher ist, daß AOI ein kräftiges Erregungsmittel der Atmung und der Darmtätigkeit ist. Wieweit die wasserentziehende Wirkung auf der Hypertonie beruht oder darauf, daß die Hypertonie durch Salze (Acetat und Sulfat) hergestellt ist, die nach Hofmeister stark entquellend wirken, ist zunächst nicht zu entscheiden. Die gleichfalls angeblich beobachtete günstige Beeinflussung von Gangrän läßt sich durch die verbesserte Durchblutung der Extremität verstehen. Wieweit an den am Menschen regelmäßig beobachteten Erleichterungen dyspnoeischer Prozesse — vor allem cardialer Art — neben der zentralen Wirkung auf die Atmung eine Entwässerung der Lunge beteiligt ist, läßt sich nicht sicher sagen. Die vorliegenden Untersuchungen ermöglichen kein Urteil über die Wirkung des AOI auf infektiöse Prozesse, die vor allem bei bestimmten Infektionen bei Tieren und auch bei Pneumonie und septischen Prozessen an Menschen angegeben worden sind. (Nach persönlicher Mitteilung der das Mittel anwendenden Aerzte.) Wie aus den Mitteilungen von Freund hervorgeht, sieht er in der Behandlung mit AOI ein Zusammenwirken von Hypertonie und Alkaleszens mit einer unspezifischen Reizwirkung, die wohl dem Jodphenol in ähnlicher Weise zukommen dürfte wie dem Yatren. Im Ganzen stehen die Ergebnisse also im Einklang mit den Angaben aus der Praxis und da sich bei langsamer Injektion das Mittel als unschädlich erwiesen hat, so wäre eine Nachprüfung unter zuverlässiger klinischer Beobachtung an einem größeren Material dringend erwünscht.

[3]) Loewenstein, D. m. W. 1933 Nr. 11; Hartwich und Schulze-Bünte, D. m. W. 1934 Nr. 25.

## Lebenslauf.

Geboren bin ich zu C o e s f e l d in Westfalen am 10. Februar 1907 als Sohn des Oberpostinspektors Bernhard T h u r n. Die Volksschule besuchte ich in München-Gladbach und Münster und zwar vom 7. bis 11. Lebensjahr, hierauf das Realgymnasium zu Münster, wo ich Ostern 1928 die Reifeprüfung bestand. Vom Sommersemester 1928 ab studierte ich in Münster Medizin. Ich besuchte bis zum Staatsexamen nacheinander die Universitäten Münster, Wien, Innsbruck und Berlin. Am 28. Juli 1930 bestand ich in Münster die ärztliche Vorprüfung. Vom 15. September bis zum 21. Dezember 1933 legte ich vor dem ärztlichen Prüfungsausschuß in Münster die ärztliche Prüfung ab.